

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **09-066063**

(43)Date of publication of application : **11.03.1997**

(51)Int.Cl.

A61B 19/00
A61K 49/00

(21)Application number : **07-224215**

(71)Applicant : **KOKEN CO LTD**
NOMORI HIROAKI

(22)Date of filing : **31.08.1995**

(72)Inventor : **NOMORI HIROAKI**
ITO HIROSHI
TANIYAMA JIRO

(54) **TISSUE MARKER**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To make it possible to suppress color fading and to check a lesion with macroscopy by preparing a tissue marker for marking the excised section in a surgical excision operation and diagnosis without entailing laparotomy and thoracotomy from a dyeing agent and a material which hardly diffuses and has bioadaptability.

SOLUTION: This tissue marker is prepd. by mixing the dyeing agent and the material which hardly diffuses and has the bioadaptability. Collagen, gelatin, agarose, fibrinogen-thrombin, polysaccharides-calcium salt, cyanoacrylate and mixtures composed of the materials selected from these groups are used as the material which hardly diffuses and has the bioadaptability. A contrast medium is further mixed at need with such material. Such tissue marker is obtd. by adding and mixing the prescribed amt. of the dyeing agent to and with the soln. or dispersion of the material which hardly diffuses and has the bioadaptability and is injected into the tissues by using a injection needle, etc., by which the tissues are dyed.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-66063

(43) 公開日 平成9年(1997)3月11日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 B 19/00	5 0 2		A 6 1 B 19/00	5 0 2
A 6 1 K 49/00			A 6 1 K 49/00	A

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平7-224215

(22) 出願日 平成7年(1995)8月31日

(71) 出願人 591071104
株式会社高研
東京都新宿区下落合3丁目5-18

(71) 出願人 594086842
野守 裕明
東京都中野区上高田1-2-51-303

(72) 発明者 野守 裕明
東京都中野区上高田1-2-51-303

(72) 発明者 伊藤 博
東京都目黒区中根2-11-21 株式会社高
研研究所内

(74) 代理人 弁理士 田中 宏 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織マーカー

(57) 【要約】

【目的】開腹あるいは開胸を伴わない外科的切除手術で
確実にその切除部位を見つけることにより手術を正確に
行うための組織マーカーを提供することを目的とする。

【構成】染色剤と、拡散しにくく、かつ生体適合性を有
する材料とからなる組織マーカーである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 染色剤と、拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料とからなる組織マーカー。

【請求項2】 拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料が、溶液あるいは分散液である請求項1記載の組織マーカー。

【請求項3】 拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料が、コラーゲン、ゼラチン、アガロース、フィブリノーゲン、トロンビン、多糖類-カルシウム塩、シアノアクリレート、およびそれらの群から選択される物質の混合物からなる請求項1記載の組織マーカー。

【請求項4】 拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料に、造影剤を混合した請求項1記載の組織マーカー。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、開腹あるいは開胸を伴わない外科的切除手術および診断において、その切除部位をあらかじめマークすることにより、肉眼的な切除部位の確認を可能とする組織マーカーに関する。

【0002】

【従来の技術】近年、内視鏡（腹腔鏡、胸腔鏡など）を用いた開腹あるいは開胸を伴わない外科的手術が発展し、診断・治療の領域で多く利用されるようになってきた。例えば、病気の診断・治療の方法として、組織・器官をレントゲン、CT等で検査し、病気の疑いが発見された場合には外科的切除手術により腫瘍組織を採取することがあるが、この切除手術の際、内視鏡を用いると、通常の手術に比べて手術創が小さく患者の負担が少ない等の利点がある。ところが、内視鏡を用いて正確な切除部位を肉眼的に確認するのは非常に困難で、特に腫瘍が小さい場合、その存在位置の確認が正確に行われず誤った部分を採取してしまうことがある。この場合には、周辺の組織が傷くため再度病理組織を採取することができず、病理での診断が不可能になるなど診断・治療に大きなダメージを与える。このような重大な問題が有ることから、内視鏡を用いた病変の外科的切除手術は多くの利点を有するにも関わらず敬遠され、多くの場合は開腹あるいは開胸による切除手術が行われている。しかし、このような手術は大がかりで手術創も大きく回復までに長期間を要する、空気に触れるので癒着を起こしやすい、などの欠点がある。また肺小腫瘍に対しフックワイヤを用いて術前に存在位置をマーキングする方法（R.M. Shah et al. A.J.R., 161 279 (1993)）があるが、必ず気胸となる、などの欠点があり患者の負担が大きい。近年、このような問題の解決するために、CTで病巣を確認した後、染色剤によってその位置をマークする方法が提案されている（Stephan Wicky et. al. CHEST, 106 (5), P.1326-1328 (November, 1994)）。しかし、生理的

内に染色剤が拡散するため、手術直前にマークしても手術時には色素は広範囲に広がって病巣の位置が不明になったり、色素が退色することが生じ、実際に臨床的に用いることは不可能であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者はこのような問題を解決すべく検討を行った結果、染色剤を拡散しにくい材料と混合してマーカーとして使用することによって染色剤が拡散しにくくなって退色が遅くなり、約1週間後の手術までマークが残ることを見だし本発明を完成するに至ったもので、本発明の目的は、開腹あるいは開胸を伴わない外科的切除手術で確実にその切除部位を見つけることにより手術を正確に行うための組織マーカーを提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、染色剤と、拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料とからなる組織マーカーであり、さらにこの組織マーカーに造影剤を混合して用いてもよい。即ち、本発明における組織マーカーは、染色剤を拡散しにくくかつ生体適合性を有する材料と混合することによって、組織内での退色を抑えることができ、染色してから1週間後の内視鏡による外科的切除手術での観察に有効に用いることができる。

【0005】以下、本発明について詳細に述べる。本発明における組織マーカーは、染色剤と、拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料とを混合して調整される。組織マーカーは、特に限定はないが、望ましくはpH4～9がよい。本発明で使用する染色剤としては、生体内で用いることが許される染色剤であれば特に限定はされないが、メチレンブルー、ジアゾグリーン等が望ましい。染色剤の濃度としては特に限定されないが、10～300mg/mlが望ましい。10mg/ml以下であると染色剤の量が少ないため1週間後にある程度の退色が見られ、場合によっては肉眼で染色部位をはっきりと確認することが困難なことがあり、逆に300mg/ml以上であると染色材が溶解しにくくなる。

【0006】また、拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料としては、例えばコラーゲン、ゼラチン、アガロース、フィブリノーゲン、トロンビン、多糖類-カルシウム塩、シアノアクリレート、およびこれらの混合物からなる材料などが挙げられるが、これらに限られるわけではない。これらの材料は一般に高粘性を有する物質であり、これによって染色剤の拡散を防止することができる。更に、この拡散しにくく、生体適合性を有する材料に造影剤を混合して用いることもできる。造影剤と混合して使用することにより、さらに目的とする部位を正確にマークすることが可能となる。

【0007】本発明にかかる組織マーカーは、染色剤に

は分散液に所定量の添加混合することによって得られる。例えば、生体適合性を有する材料としてコラーゲンを使用する場合、コラーゲンとしては動物の皮膚、腱等から採取したもので、精製されていれば可溶化コラーゲン、不溶化コラーゲンの何れでもよい。可溶化コラーゲンとしては、酸可溶性コラーゲン、塩可溶性コラーゲン、酵素可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、化学修飾コラーゲン（サクシニル化、フタル化、アシル化、メチル化等）等を挙げることができ、また、不溶化コラーゲンとしては、アキレス tendon コラーゲン、ハイドコラーゲン、繊維化コラーゲン、架橋化コラーゲン等を挙げることができる。このコラーゲンは溶液あるいは分散液として使用し、その濃度としては $1\text{ mg/ml} \sim 70\text{ mg/ml}$ 程度であって、 1 mg/ml 以下では効果が期待できず、また 70 mg/ml 以上では注射針などにより組織内に注入することが困難である。

【0008】また、ゼラチンとしては酸可溶化、アルカリ可溶化ゼラチンを挙げることができる。ゼラチン、アガロースの場合、溶液または分散液の濃度としては $5 \sim 300\text{ mg/ml}$ 程度が好ましく、このような濃度のとき 40°C 以上で溶解、体温に下げるとゲル化する。またフィブリノーゲン-トロロンビンはフィブリノーゲンの凝固反応を利用したゲル化を起こすことが可能であり、例えばティシール（イムノ）、ベリプラスト（ヘキスト）、ボルヒール（化血研）等の製品を利用することができる。フィブリノーゲン-トロロンビンの濃度としては、フィブリノーゲンが $10 \sim 200\text{ mg/ml}$ 、トロロンビンが $4 \sim 500\text{ IU}$ （IU は国際単位）が望ましい。また、多糖類-カルシウム塩溶液の場合、多糖類としてはアルギン酸、ペクチン、マンナン等が挙げられ、この溶液あるいは分散液にカルシウム塩、例えば塩化カルシウム等を混合することによりゲル化することができる。多糖類の濃度としては $1 \sim 300\text{ mg/ml}$ 、カルシウム濃度としては $10 \sim 100\text{ mg/ml}$ 程度のものが好ましい。

【0009】本発明に基づく組織マーカーは、注射針等を用いて組織に注入され、染色が行われる。例えば、造影剤の入ったシリンジから注射針を通して造影剤を注入し CT により病巣を確認した後、その注射針を残したま

まシリンジを組織マーカーの入ったものに変え確認した病巣の位置に注入することによって染色が行われる。これにより、組織マーカーにより病巣が確実に染色され、その後の内視鏡を用いた外科的切除手術で確実に病理組織を採取することが可能となる。以下、具体的な実施例を示すが、本発明である組織マーカーの使用方法是これに限定されるものではない。

【0010】

【実施例及び比較例】

実施例 1

アテロコラーゲンの中性生理的食塩濃度溶液（コウケンアテロコラーゲンインプラント 30 mg/ml ）に、メチレンブルーを 10.0% となるように混合し、ウサギ（オス、10週令）の肺にシリンジ針を通して 1.0 ml 注入した。1週間後に開胸して肺を摘出して観察したところ、内視鏡による観察が可能な程度の染色剤が残っており、染色が有効に行われていることがわかった。

【0011】比較例 1

生理的食塩水にメチレンブルーを 10.0% となるように混合し、ウサギ（オス、10週令）の肺にシリンジ針を通して 1.0 ml 注入した。翌日の尿が青く染まり、体外に染色剤が排出されていると推測された。24時間後に開胸して肺を摘出して観察したが、染色部位を確認できず染色を24時間保持することはできなかった。

【0012】実施例 2

アガロースを生理的食塩水に 100 mg/ml となるように混合し、加熱により溶解した。ここにメチレンブルーを 10.0% となるように混合し、ウサギ（オス、10週令）の肺にシリンジ針を通して 1.0 ml 注入した。1週間後に開胸して肺を摘出して観察したところ、内視鏡による観察が可能な程度の染色剤が残っていた。

【0013】

【発明の効果】以上述べたように、本発明は、染色剤と、拡散しにくく、かつ生体適合性を有する材料とからなる組織マーカーであり、退色を抑え、染色から手術までの間が1週間あいても染色剤が残っているため、肉眼で病巣を確認でき、確実に病理組織を採取することができる。これにより、多くの利点を有する内視鏡を用いた開腹、開胸を伴わない手術を確実に行うことができる。

フロントページの続き

(72)発明者 谷山 次郎
東京都目黒区中根 2-11-21 株式会社高
研研究所内